



Evento	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2017
Local	Campus do Vale
Título	Modulação do fenótipo de resistência em células de glioblastoma tratadas com inibidores de HDACs
Autor	GUSTAVO MOMBERGER SCHNEIDER
Orientador	GUIDO LENZ

Modulação do fenótipo de resistência em células de glioblastoma tratadas com inibidores de HDACs

Autor: Gustavo Momberger Schneider / Orientador: Guido Lenz
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Gliomas são tumores derivados de células da glia, e dentre os tumores cerebrais, são os mais prevalentes e letais. Um dos fatores que limita o tratamento dos tumores, é a resistência a fármacos. Uma célula tumoral não necessita passar por um processo de mutação genotípica para adquirir resistência - células podem regular seu fenótipo por meio de alterações epigenéticas. Por meio deste mecanismo, células tumorais podem adaptar-se à ação de fármacos, adquirindo tolerância e reduzindo a eficácia do tratamento. Parte destas mudanças epigenéticas ocorre por meio do empacotamento do DNA por histonas, que torna regiões do código genético indisponível para transcrição. Este empacotamento é regulado pela acetilação das histonas - uma histona acetilada não empacota o ácido nucleico, tornando-o disponível para transcrição. Portanto, a inibição de histonas deacetilases (HDACs), enzimas que deacetilam histonas, deveria inibir as flutuações de resistência a fármacos, estabilizando o fenótipo de resistência. O objetivo deste trabalho foi avaliar a modulação do fenótipo de resistência em células de glioblastoma por meio de inibidores de HDACs. Avaliamos a tolerância tumoral utilizando a linhagem celular U251, oriunda de glioblastoma. Estas células foram expostas a tratamento com temozolomida (TMZ), fármaco de escolha para o tratamento de glioblastomas, por promover metilação da guanina do DNA, desemparelhando os nucleotídeos e induzindo senescência ou morte. Para inibir a ação de HDACs, utilizamos o ácido hidroxâmico suberoilanicida (SAHA). Ele liga ao sítio ativo de HDACs, impedindo que estas deacetilem histonas e estabilizem o fenótipo da célula tumoral. As células U251 foram plaqueadas em placas de 6 poços com uma densidade de 214 células por poço e cultivadas utilizando Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) suplementado com soro fetal bovino a uma concentração de 10%. No dia 2, foi introduzido SAHA ao meio de cultura em uma concentração de 1 μ M. No dia 5, foi retirado o meio com SAHA e adicionado TMZ em 50 μ M. No dia 8, foi retirado o meio com TMZ. O crescimento das colônias ao longo do tempo foi avaliado por meio de fotos tiradas nos dias 5, 8 e 11 utilizando o equipamento SpectraMax e contagem manual realizada com o software ImageJ. Os resultados demonstram que o pré-tratamento com SAHA fez com que o fenótipo de tolerância à TMZ se mantenha estável ao longo das gerações, o que não ocorre nas células tratadas somente com TMZ. Assim, é possível concluir que a utilização de Saha pode ajudar a estabilizar o perfil de tolerância da célula tumoral, podendo assim otimizar a terapia.